

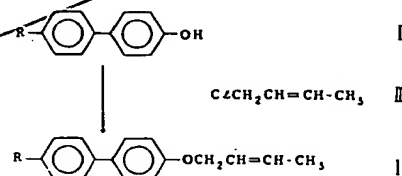
**(53) 4'-SUBSTITUTED BIPHENYL CROTYL ETHER DERIVATIVE**

(11) 62-286943 (A) (43) 12.12.1987 (19) JP  
 (21) Appl. No. 61-131255 (22) 6.6.1986  
 (71) DAINIPPON INK & CHEM INC (72) HARUYOSHI TAKATSU(1)  
 (51) Int. Cl. C07C43/215, C07C121/75//C09K19/12, G02F1/13

**NEW MATERIAL:** The compound of formula I (R is 1~9C n-alkyl, 1~9C n-alkoxy or cyano; crotyl has trans configuration).

**USE:** An electro-optical display material. It is a bicyclic nematic liquid crystal compound having positive dielectric anisotropy and high N-I transition temperature range and usable for the production of a liquid crystal display cell having a working temperature range extended to a high-temperature side.

**PREPARATION:** The objective compound of formula I can be produced either by reacting a compound of formula II with an alkali such as KOH in an organic solvent such as ethanol to obtain a phenolate or by adding a carbonate such as  $K_2CO_3$  as a neutralizing agent and reacting a crotyl halide such as crotyl chloride of formula III.

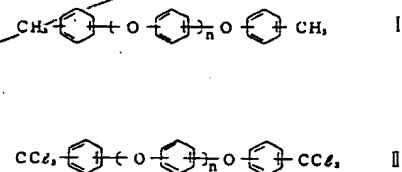
**(54) PRODUCTION OF TRICHLOROMETHYL-SUBSTITUTED PHENYL ETHER COMPOUND**

(11) 62-286944 (A) (43) 12.12.1987 (19) JP  
 (21) Appl. No. 61-127980 (22) 4.6.1986  
 (71) TEIJIN YUKA K.K. (72) KOJI SUMITANI(4)  
 (51) Int. Cl. C07C43/29, C07C41/22//B01J19/12

**PURPOSE:** To easily produce the titled compound useful as pharmaceuticals, agricultural chemicals and their intermediates, in high selectivity, yield and purity on an industrial scale at a low cost, by the photo-chlorination of a methyl-substituted phenyl ether.

**CONSTITUTION:** The objective compound of formula II can be produced by the photo-chlorination of a methyl-substituted phenyl ether of formula I (n is 0 or 1; n=0 corresponds to a bond; two bonds of each benzene ring is not positioned at ortho position on the benzene ring) with chlorine gas at 50~150°C usually for 1~8hr under ultraviolet irradiation with a high-pressure mercury lamp. The starting ether compound of formula I can be easily produced in high yield by reacting an alkali metal salt of m- or p-cresol with p-chlorotoluene or p- or m-dichlorobenzene in the presence of a copper catalyst.

**USE:** A carboxylic acid and its halide, etc., can be derived from the objective compound and the compound is useful as a raw material for polymer having excellent strength, heat-resistance, etc., such as arylate, wholly aromatic polyamide, etc.

**(54) PHENYLMETHYLBENZOQUINONE DERIVATIVE**

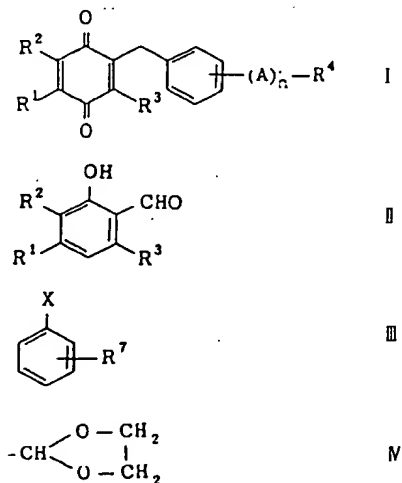
(11) 62-286949 (A) (43) 12.12.1987 (19) JP  
 (21) Appl. No. 61-131139 (22) 6.6.1986  
 (71) SUNTORY LTD (72) TOSHIO TATSUOKA(4)  
 (51) Int. Cl. C07C50/08, A61K31/12, A61K31/165, A61K31/19, A61K31/215, A61K31/54, C07C66/00, C07C69/95, C07C103/22, C07C103/76, C07D295/18

**NEW MATERIAL:** A phenylmethylbenzoquinone derivative of formula I [ $R^1$ ,  $R^2$  and  $R^3$  are independently H, methyl or methoxy; A is ethylene or vinylene; n is 0 or 1;  $R^4$  is H, hydroxymethyl or (esterified or amidated) carboxyl].

**EXAMPLE:** 3-[3-(2,5-Benzoquinonylmethyl)phenyl]acrylic acid ethyl ester.

**USE:** It has brain-protective action in cerebral anoxia and is useful as an ameliorating and remedying agent for intracerebral organic disorder and pathergasia.

**PREPARATION:** The compound of formula I can be produced e.g. by reacting an aldehyde of formula II with a Grignard reagent of a halide of formula III [X is Br or Cl;  $R^7$  is group of formula IV or  $-CH(OC_2H_5)_2$ ], treating the product with an acid, reacting with Wittig reagent of triethyl phosphonoacetate and subjecting the product to reaction with acetic anhydride, catalytic reduction, hydrolysis, etc.



## ⑫ 公開特許公報(A)

昭62-286949

⑪ Int. Cl.<sup>4</sup>C 07 C 50/08  
A 61 K 31/12  
31/165  
31/19

識別記号

A A M

庁内整理番号

8018-4H

⑬ 公開 昭和62年(1987)12月12日

※審査請求 未請求 発明の数 2 (全10頁)

⑭ 発明の名称 フェニルメチルベンゾキノン誘導体

⑮ 特 願 昭61-131139

⑯ 出 願 昭61(1986)6月6日

⑰ 発 明 者 立 岡 敏 雄 大阪府三島郡島本町若山台1丁目1番1号 サントリー株式会社生物医学研究所内

⑱ 発 明 者 鈴 木 賢 治 大阪府三島郡島本町若山台1丁目1番1号 サントリー株式会社生物医学研究所内

⑲ 発 明 者 佐 藤 文 夫 大阪府三島郡島本町若山台1丁目1番1号 サントリー株式会社生物医学研究所内

⑳ 発 明 者 宮 野 成 二 福岡市南区長丘2丁目6番13号

㉑ 発 明 者 須 本 國 弘 大野城市つつじヶ丘2丁目4番地65号

㉒ 出 願 人 サントリー株式会社 大阪市北区堂島浜2丁目1番40号

㉓ 代 理 人 弁理士 湯 浅 恭 三 外5名

最終頁に続く

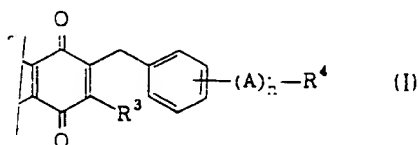
## 明 細 書

## 1. [ 発明の名称 ]

フェニルメチルベンゾキノン誘導体

## 2. [ 特許請求の範囲 ]

## 1) 一般式(I)



(式中  $R^1$ ,  $R^2$  及び  $R^3$  はそれぞれ独立に水素原子、メチル基又はメトキシ基を表わし、Aはエチレン基又はビニレン基を表わし、nは0又は1を表わし、 $R^4$  は水素原子、ヒドロキシメチル基、エステル化又はアミド化されてもよいカルボキシル基を表わす)

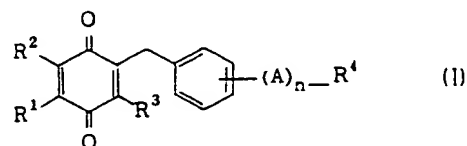
で表わされるフェニルメチルベンゾキノン誘導体。

2) 一般式(I)中  $R^4$  が直鎖又は分岐鎖低級アルキル基でエステル化されたカルボキシル基である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

3) 一般式(I)中  $R^4$  が  $-\text{CON} \begin{matrix} R^5 \\ R^6 \end{matrix}$  (ただし、 $R^5$

及び  $R^6$  はそれぞれ独立に水素原子、低級アルキル基又はベンジル基を表わす)を表わすか又は窒素原子を含む異項環基で窒素原子を介して結合する基を表わす特許請求の範囲第1項記載の化合物。

## 4) 一般式(II)



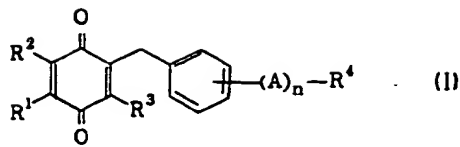
(式中  $R^1$ ,  $R^2$  及び  $R^3$  はそれぞれ独立に水素原子、メチル基又はメトキシ基を表わし、Aはエチレン基又はビニレン基を表わし、nは0又は1を表わし、 $R^4$  は水素原子、ヒドロキシメチル基、エステル化又はアミド化されてもよいカルボキシル基を表わす)

で表わされるフェニルメチルベンゾキノン誘導体を有効成分として含有する脳機能改善薬。

## 3. [ 発明の詳細な説明 ]

[ 発明上の利用分野 ]

本発明は一般式(I)



(式中  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  及び  $\text{R}^3$  はそれぞれ独立に水素原子、メチル基又はメトキシ基を表わし、Aはエチレン基又はビニレン基を表わし、 $n$ は0又は1を表わし、 $\text{R}^4$  は水素原子、ヒドロキシメチル基、エステル化又はアミド化されてもよいカルボキシル基を表わす)

で表わされるフェニルメチルベンゾキノン誘導体及びそれを有効成分として含有する脳機能改善薬に関する。

(従来技術)

脳細胞は、その周囲の環境(細胞外液)と全くかけ離れた細胞内環境を保持し、その差を維持し乍ら生きているが、そのためには絶えずエネルギーを産生し供給し続けなければならない。脳の神経細胞が必須とするエネルギーの大部分は酸素とブドウ糖により供給されており、これらのエネルギー

源は脳内にはほとんど貯蔵されていないため、常時血液から補給しなければならない。

仮りに脳に障害が起こり、酸素とブドウ糖の供給が杜絶したとすると、一般的にはエネルギー代謝障害は段階的に進行し、時間の経過とともに細胞は機能を失い、やがて器質的にも崩壊し、その機能を正常に営むことができなくなるのである。

このために脳組織のエネルギー源を安定供給し、脳神経細胞の外部環境を一定に保つために、脳血管自身の脳血流を調整する機構がよく発達している。

脳血管障害を内科的に治療する場合、これまで各種の脳循環改善剤、脳血管拡張剤、脳代謝改善剤などが使用されてきた。しかしながら、これらの薬剤は自覚症状の改善は認められるものの、神経症状および精神症状の改善はほとんど認められないのが現状である。

(発明が解決しようとする問題点)

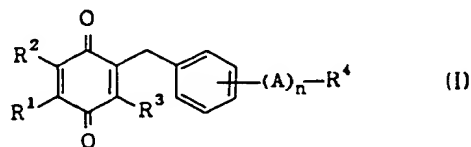
本発明者は、前記脳内の各種障害に起因する症状の改善・治療に効果のある化合物について長年、

鋭意研究を重ねた結果、本発明に係る新規フェニルメチルベンゾキノン誘導体は、前記各種障害に対して密接に関連していると考えられている各種脳神経細胞の酸素欠乏状態(脳アノキシア)における脳細胞機能低下を防ぐのにきわめて有効であるという知見を得、本発明を完成するに至った。

本発明の前記一般式(I)の新規フェニルメチルベンゾキノン誘導体は、低用量でアノキシア実験動物に対して脳機能改善作用を示し、脳内器質性障害および精神機能障害の改善・治療薬としての有効性が期待される。

(問題点を解決するための手段)

本発明によれば、一般式(I)



(式中  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  及び  $\text{R}^3$  はそれぞれ独立に水素原子、メチル基又はメトキシ基を表わし、Aはエチレン基又はビニレン基を表わし、 $n$ は0又は1を表わ

し、 $\text{R}^4$  は水素原子、ヒドロキシメチル基、エステル化又はアミド化されてもよいカルボキシル基を表わす)

で表わされるフェニルメチルベンゾキノン誘導体及びそれを有効成分として含有する脳機能改善薬が提供される。

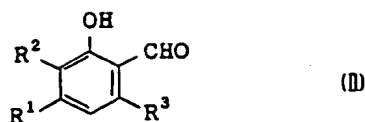
これらの化合物は脳内における器質性障害および精神機能障害にもとづく症状の改善・治療に有効な化合物で幅広い有用性を持つ化合物である。

ここで「脳内の器質性障害」とは脳梗塞後遺症、脳出血後遺症、脳動脈硬化後遺症などの脳虚血性障害に由来する諸症状および老年痴呆、初老期痴呆、健忘症、頭部外傷後遺症、脳手術後遺症などに由来する各種器質的障害を意味し、また「精神機能障害」とは躁病、うつ病、神経症、パーキンソン病、分裂病および分裂病様障害、舞蹈病並びに薬物やアルコールに由来する精神性機能疾患を意味する。

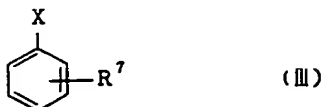
本発明に係る前記一般式(I)で表わされる化合物は、例えば以下の様にして合成することができる。

## 方法 I

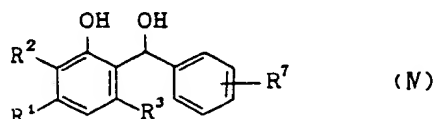
## 一般式(II)



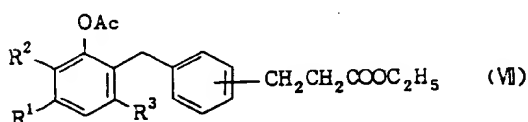
(式中  $R^1$ ,  $R^2$  及び  $R^3$  は前記定義の通りである)  
で表わされるアルデヒドに一般式(III)



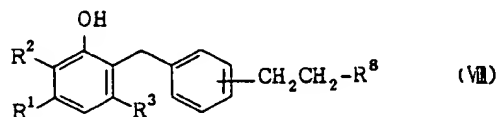
(式中 X は臭素原子又は塩素原子を表わし、 $R^7$  は基  $-\text{CH} \begin{smallmatrix} \text{O}-\text{CH}_2 \\ | \\ \text{O}-\text{CH}_2 \end{smallmatrix}$  又は  $-\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$  を表わす)  
で表わされるハライドのグリニャール試薬を作用することにより一般式 (IV)



(式中  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  及び  $R^7$  は前記定義の通りである)



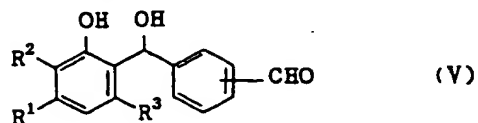
(式中  $R^1$ ,  $R^2$  及び  $R^3$  は前記に同じである)  
で表わされる化合物を得ることができる。  
化合物 (V) を通常用いられる方法により加水分解、還元反応又はエステル化反応に付し一般式 (VI)



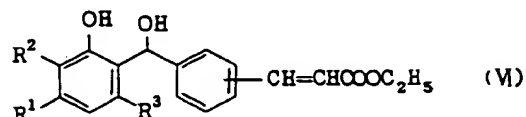
(式中  $R^1$ ,  $R^2$  及び  $R^3$  は前記定義の通りで、 $R^7$  はヒドロキシメチル基、カルボキシ基又は低級アルコキシカルボニル基を表わす)  
で表わされる化合物とする。

続いて化合物 (VI) をニトロソジスルホン酸カリウム又はサルミンの存在下に酸素酸化することにより一般式 (Ia)

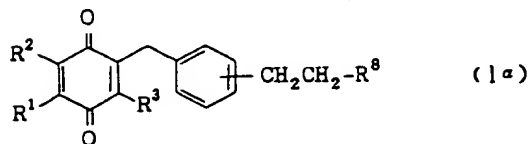
で表わされる化合物を得ることができる。化合物 (IV) を酸、例えば塩酸で処理して一般式 (V)



(式中  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  は前記定義の通りである)  
で表わされるアルデヒドとし、このアルデヒドにトリエチルホスホノアセタイトのヴィティグ (Wittig) 試薬を作用させると一般式 (VI)



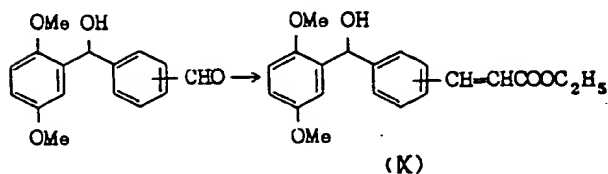
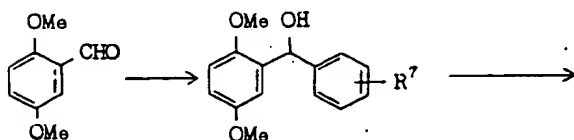
(式中  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  は前記に同じである)  
で表わされる化合物を得ることができる。  
化合物 (VI) を塩基、例えばピリジンの存在下に無水酢酸を作用させてアセチル化物とし、続いてこのアセチル化物を氷酢酸中パラジウム黒の存在下に接触還元すると一般式 (VII)



(式中  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  及び  $R^7$  は前記定義の通りである)  
で表わされる本発明化合物を得ることができる。  
又本発明化合物は以下の方法によつても合成することができる。

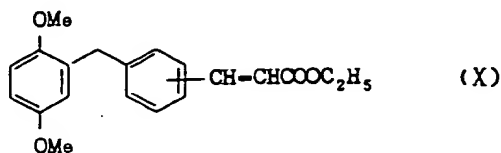
## 方法 II

2,5-ジメトキシベンズアルデヒドを原料として前記と同様の方法により下記ルートで

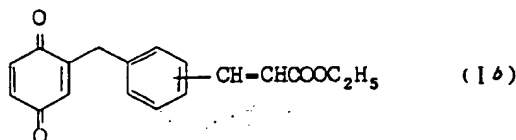


式 (X) の化合物を得ることができる。

化合物 (X) をチオニルクロライド等を用いて塩化合物としたのち脱塩素化、例えば亜鉛-氷酢酸で還元して式 (X)



とし、続いて化合物 (X) を硝酸アンモニウムセシウム (以下CANと略す) 酸化することにより式 (Ib)



で表わされる本発明化合物を得ることができる。又化合物 (Ib) は、通常用いられる条件で加水分解、還元反応、アミド化反応等を適宜行い種々の本発明化合物に導くことができる。

#### 〔作用〕

は、それ自体単独で投与してもよいが、必要または所望により他の通常の薬理学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤と混和し、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、座剤などの形態で経口的又は非経口的に投与することができる。

本発明の脳機能改善薬の投与量は、種々の要因、例えば治療すべき患者の症状、年齢、投与経路、剤形、投与回数などに依存するが、通常成人一日当り 0.1 ~ 1000 mg、好ましくは 10 ~ 500 mg の範囲で投与することができる。

#### 〔実施例〕

以下、実施例に従つて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明をこれら実施例に限定するものでないことはいうまでもない。尚、実施例に示す本発明化合物の物理化学的性質は表 1 に示す。

NMR スペクトル中の略号は次の意味を示す：

s : 一重線、 d : 二重線、 t : 三重線、  
q : 四重線、 m : 多重線、 br : 巾広

#### 実施例 1

3 - { 3 - ( 2,5 - ペンゾキノニルメチル ) フェニル }

本発明の化合物の脳機能改善作用は下記試験により示される：

#### 抗ハイポキシア作用 (減圧低酸素下に対する脳保護作用)

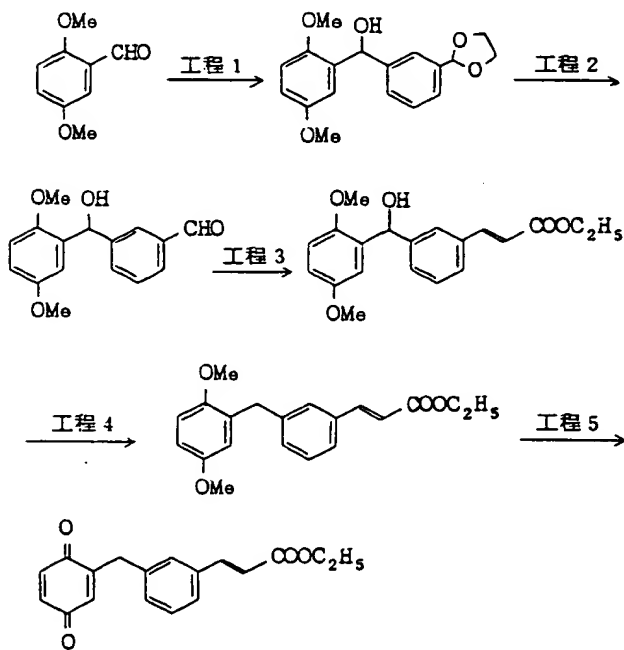
体重 22 ~ 30 g の ddY 系雄性マウスを 1 群 7 ~ 10 匹使用した。マウスをデシケータ (容積：約 1 l) 内に入れ、真空ポンプで吸引し、デシケータ内を 180 mmHg に調節した。被験薬は腹腔内に投与した投与 30 分後に減圧した。減圧開始より呼吸停止までの時間を生存時間とし、ハイポキシア負荷 15 分後経過しても生存していた場合は、15 分として計算し溶媒投与群と比較した。

#### 結果

被験化合物中、25 mg/kg の量で生存時間を有意に延長したのは、実施例 1、4、5 及び 6 の化合物で、更に実施例 1 の化合物では、125 mg/kg およびそれ以下の量で有意な生存時間の延長を認めた。

本発明の前記一般式 (I) で表わされる新規なフェニルメチルベンゾキノニル誘導体の投与にさいして

#### アクリル酸エチルエステル (方法 II)



工程 1 2 - { 3 - ( ヒドロキシ - ( 2,5 - ジメトキシフェニル ) メチル ) フェニル } - 1,3 - ジオキソラン

マグネシウム箔 285 g を 200 ml のテトラヒドロフラン (以下 THF と略す) 中に懸濁させ、

触媒量のヨウ素を加えたのち2-(3-ブロモフェニル)-1,3-ジオキソラン25.0gの50ml THF溶液を徐々に加えながら反応液を約70℃に加熱した。更に70℃に1時間加熱撹拌後冷却し、2,5-ジメトキシベンズアルデヒド13.0gのTHF溶液(50ml)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液に塩化アンモニウムの飽和水溶液500mlを加え、エーテルで抽出した。エーテル抽出液を水洗後硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル/2:1)で精製して標題化合物17.5g(70.7%)を油状物質として得た。

NMR( $\delta_{ppm}$ ,  $CDCl_3$ ): 3.17(1H, d), 3.69(6H, s), 3.80-4.20(4H, m), 5.73(1H, s), 5.78(1H, d), 6.60-7.60(7H, m), (60MHz)

#### 工程2 3-[3-(ヒドロキシ-(2,5-ジメトキシフェニル)メチル)ベンズアルデヒド

工程1で得たジオキソラン誘導体3.45gを

ラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル/2:1)で精製して標題化合物25.1g(68.6%)を得た。

NMR( $\delta_{ppm}$ ,  $CDCl_3$ ): 1.32(3H, t), 3.18(1H, d), 3.74(6H, s), 4.25(2H, q), 6.00(1H, d), 6.40(1H, d), 6.70-6.70(3H, m), 7.20-7.50(3H, m), 7.56(1H, s), 7.66(1H, d)

#### 工程4 3-(3-(2,5-ジメトキシフェニル)メチル)アクリル酸エチルエステル

工程3の化合物4.0gのチオニルクロライド27.8g溶液を12時間加熱還流した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣をエーテル溶液として重曹水、次いで飽和食塩水で洗滌後硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残渣を70mlの酢酸に溶かした。亜鉛末2.04gを加え室温で3時間撹拌後濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル/2:1)で精製して標題化合物0.936g(24.5%)を得た。

60mlのTHFに溶解し、氷冷下に2N-塩酸45mlを加えた。室温で3時間撹拌後水200mlを加えて希釈、エーテルで抽出した。エーテル抽出液を水洗、硫酸マグネシウムで乾燥したのち減圧下に溶媒を留去すると油状の標題化合物29.5g(99.3%)を得た。

NMR( $\delta_{ppm}$ :  $CDCl_3$ ): 3.23(1H, d), 3.76(6H, s), 6.07(1H, d), 6.70-6.70(3H, m), 7.49(1H, t), 7.67(1H, d), 7.78(1H, d), 7.91(1H, s), 9.78(1H, s)

#### 工程3 3-[3-(ヒドロキシ-(2,5-ジメトキシフェニル)メチル)フェニル]アクリル酸エチルエステル

トリエチルホスホノアセテイト5.98gの150ml THF溶液に、油懸濁60%水素化ナトリウム1.07gを加え15分間室温で撹拌した。氷冷下に工程2で得たベンズアルデヒド誘導体29.0gの50ml THF溶液を加え、室温で12時間撹拌した。反応液に水を加えて希釈後エーテルで抽出した。エーテル抽出液を水洗後硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカ

NMR( $\delta_{ppm}$ ,  $CDCl_3$ ): 1.32(3H, t), 3.72(3H, s), 3.78(3H, s), 3.75(2H, s), 4.25(2H, q), 6.37(1H, d), 6.55-6.85(3H, m), 7.10-7.45(4H, m), 7.63(1H, d)

#### 工程5 3-(3-(2,5-ベンゾキノニルメチル)フェニル)アクリル酸エチルエステル

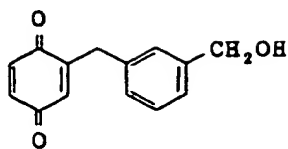
工程4の化合物24.3gとピコリン酸37.4gをアセトニトリル-水(4:1)10mlに溶解し、CAN 1.62gを加え室温で30分間撹拌した。反応液に水80mlを加えて希釈し、エーテルで抽出した。エーテル抽出液を水洗後硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5:2)で精製して標題化合物9.7g(44.0%)を得た。

#### 実施例2~6

実施例1の合成中間体又は関連化合物より下記方法を用いて実施例2~6の化合物を合成した。

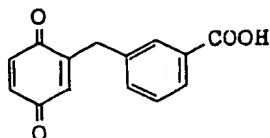
#### 実施例2 3-(2,5-ベンゾキノニルメチル)ベン

## ジリアルコール



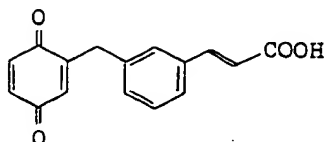
3-(3-(2,5-ジメトキシフェニルメチル)ベンジリアルコールを常法によりCANで酸化して標題化合物を得た。収率：24.2%

**実施例 3** 3-(3-(2,5-ベンゾキノニルメチル)安息香酸



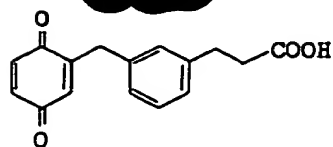
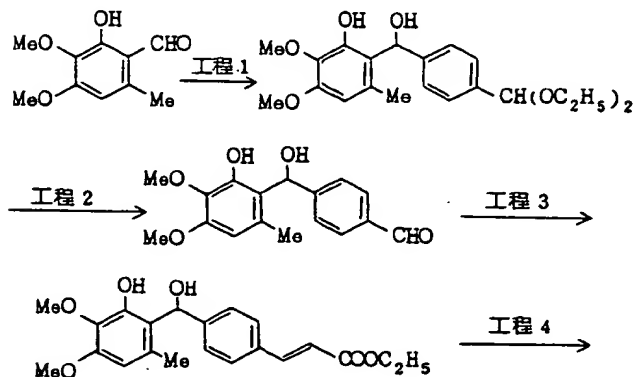
実施例 2 の化合物をクロム酸酸化して標題化合物を得た。収率 75.8%

**実施例 4** 3-(3-(2,5-ベンゾキノニルメチル)フェニル)プロピオン酸



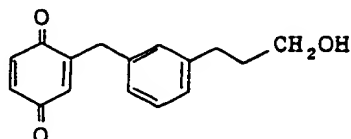
3-(3-(2,5-ジメトキシフェニルメチル)フェニル)アクリル酸をCAN酸化することにより標題化合物を合成した。収率：45.6%

**実施例 7** 3-[4-(3,4-ジメトキシ-6-メチル-2,5-ベンゾキノニルメチル)フェニル]プロピオン酸 (方法 I)



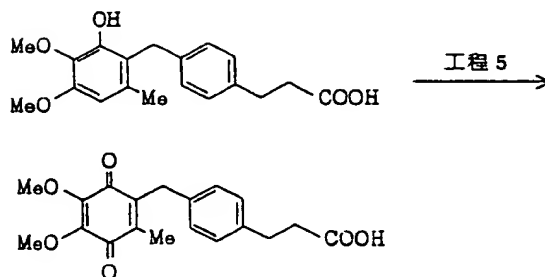
3-(3-(2,5-ジメトキシフェニルメチル)フェニル)プロピオン酸をCANで酸化して標題化合物を得た。収率：25.7%

**実施例 5** 3-(3-(2,5-ベンゾキノニルメチル)フェニル)プロピリアルコール



3-(3-(2,5-ジメトキシフェニルメチル)フェニル)プロピリアルコールをCAN酸化して標題化合物を得た。収率：26.2%

**実施例 6** 3-(3-(2,5-ベンゾキノニルメチル)フェニル)アクリル酸



**工程 1** 4-[ヒドロキシ-(2-ヒドロキシ-3,4-ジメトキシ-6-メチル)フェニルメチル]ベンズアルデヒド ジエチルアセタール

マグネシウム箔 2.29 ㍑を 20 ml の THF 中に懸濁させ、触媒量のヨウ素を加えたのち 4-プロモベンズアルデヒド ジエチルアセタール 2.229 を加え、実施例 1 (工程 1) と同様に処理した。2-ヒドロキシ-3,4-ジメトキシ-6-メチルベンズアルデヒド 3.36 ㍑の THF 溶液を氷冷下に加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液を実施例 1 (工程 1) と同様に後処理して油状の標題化合物 6.16 ㍑ (95.6%) を得た。

NMR ( $\delta_{ppm}$ ,  $CDCl_3$ ): 1.05-1.35 (6H, m), 2.23

(3H, s), 3.40-3.70 (4H, m), 3.81 (1H, d), 3.87 (3H, s), 3.88 (3H, s), 5.47 (1H, s), 6.02 (1H, d), 6.31 (1H, s), 6.82 (1H, s), 7.33 (2H, d), 7.40 (2H, d)

工程 2 4-[ヒドロキシ-(2-ヒドロキシ-3,4-ジメトキシ-6-メチル)フェニルメチル]ベンズアルデヒド

工程 1 で得た化合物 4.80 ㍉を 15 ml の THF に溶解し、5 ㍉塩酸を加えて室温で 7 時間攪拌した。反応液を水で希釈、エーテルで抽出した。エーテル抽出液を水洗、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して油状の標題化合物 4.01 ㍉ (84.6%) を得た。

NMR ( $\delta_{ppm}$ ,  $CDCl_3$ ): 2.27 (3H, s), 3.85 (6H, s), 6.07 (1H, s), 6.32 (1H, s), 6.78 (1H, s), 7.50 (2H, d), 7.80 (2H, d), 9.96 (1H, s)

工程 3 3-[4-(ヒドロキシ-(2-ヒドロキシ-3,4-ジメトキシ-6-メチル)フェニルメチル)フェニル]

た。反応液をろ過し、ろ液を減圧下に濃縮した。残渣を 10 ml のメタノールに溶解し、氷冷下に 5 ㍉水酸化カリウム水溶液 10 ml を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加えて希釈後エーテルで洗滌、水層に濃塩酸を加えて酸性とし、エーテルで抽出した。エーテル抽出液を水洗、硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去して油状の標題化合物 2.53 ㍉ (72.4%) を得た。

NMR ( $\delta_{ppm}$ ,  $CDCl_3$ ): 2.17 (3H, s), 2.62 (2H, t), 2.87 (2H, t), 3.82 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.96 (2H, s), 5.95 (1H, brs), 6.32 (1H, s), 6.95-7.20 (4H, m)

工程 5 3-[4-(3,4-ジメトキシ-6-メチル-2,5-ベンゾキノニルメチル)フェニル]プロピオン酸

前記工程 4 の化合物 7.0 ㍉を 3 ml のジメチルホルムアミドに溶解し、サルコミン 4.0 ㍉を加え酸素ガス気流下に室温で 12 時間攪拌した。反応液に水を加えて希釈、エーテル抽出した。エーテル抽出液を水洗、硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ

ム) アクリル酸エチルエステル

工程 2 で得た化合物 4.00 ㍉を 30 ml の THF に溶解し、油懸濁 60 ㍉水酸化ナトリウム 2.86 ㍉及びトリエチルホスホノアセテイト 1.489 ㍉を用い、実施例 1 (工程 3) と同様に処理して油状の標題化合物 4.10 ㍉ (83.2%) を得た。

NMR ( $\delta_{ppm}$ ,  $CDCl_3$ ): 1.32 (3H, t), 2.23 (3H, s), 3.85 (6H, s), 4.03 (1H, d), 4.22 (2H, q), 6.01 (1H, d), 6.30 (1H, s), 6.38 (1H, d), 6.85 (1H, s), 7.36 (2H, d), 7.42 (2H, d), 7.63 (1H, d)

工程 4 3-[4-(2-ヒドロキシ-3,4-ジメトキシ-6-メチル)フェニルメチル]フェニル]プロピオン酸

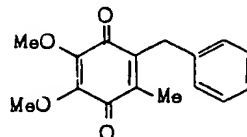
前記工程 3 で得た化合物 3.59 ㍉を 10 ml の無水酢酸及び 10 ml のピリジンに溶解し、室温で 24 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮して油状のアセチル化物を得た。このアセチル化物を 9 ml の氷酢酸に溶解し、3.00 ㍉の塩化パラジウムを加えて水蒸気流下に室温で 16 時間攪拌し

フィーで精製して標題化合物 5.2 ㍉ (71.2%) を得た。

実施例 8 ~ 12

実施例 7 の合成中間体、又は通常の方法により合成することができる関連化合物を用いて実施例 8 ~ 12 の化合物を合成した。

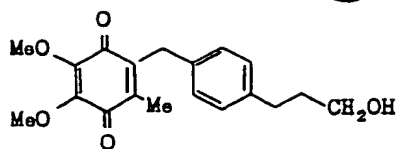
実施例 8 2,3-ジメトキシ-5-ベンジル-6-メチル-1,4-ベンゾキノ



2,3-ジメトキシ-5-ベンジル-6-メチルフェノールを実施例 7 (工程 5) と同様に酸化して標題化合物を合成した。収率: 86.4%

実施例 9 3-[4-(3,4-ジメトキシ-6-メチル-2,5-ベンゾキノニルメチル)フェニル]プロパノール

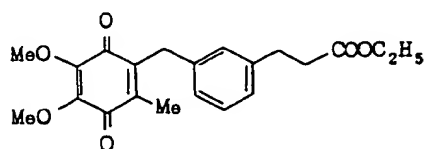




3-[4-((2-ヒドロキシ-3,4-ジメトキシ-6-メチルフエニル)メチル)フェニル]プロパノールを用い、実施例7(工程5)と同様に処理して標題化合物を合成した。

収率：70.7%

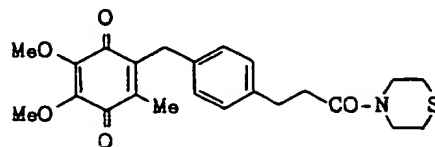
**実施例10** 3-[3-((2-ヒドロキシ-3,4-ジメチル-2,5-ベンゾキノニルメチル)フェニル)プロピオン酸エチルエステル



3-[3-((2-ヒドロキシ-3,4-ジメトキシ-6-メチルフエニル)メチル)フェニル]プロピオン酸エチルエステルを実施例7(工程5)と同様に酸化して標題化合物を得た。

収率：65.7%

**実施例11** 3-[4-((3,4-ジメトキシ-6-メチル-2,5-ベンゾキノニルメチル)フェニル)-1-チオモルホリノ-1-オキソプロパン



実施例7で得られた化合物2.7gとクロル酢酸エチル1.45gを1mlのTHFに溶解し、-10℃でトリエチルアミン1.35gを加えて30分間攪拌し、続いてチオモルホリン2.02gを加え、室温で1時間攪拌した。反応液を水で希釈してエーテルで抽出、抽出液を水洗、硫酸マグネシウムで乾燥後ろ液を留去した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(エキサン：酢酸エチル/1:2)で精製すると標題化合物2.58g(76.7%)が得られた。

表-1

実施例番号	融点又は性状	IRスペクトル( $\nu_{cm^{-1}}$ )	NMRスペクトル( $\delta_{ppm}$ , $CDCl_3$ )	M.S. スペクトル
1	油状物質	1712 1662 1641	1.33(3H, t), 3.77(2H, s), 4.27(2H, q) 6.25-6.55(2H, m), 6.60-6.85(2H, m) 7.10-7.50(4H, m), 7.65(1H, d)	$C_{18}H_{16}O_4$ -296 Mass 296( $M^+$ ) 267(100)
2	53~54℃	3600 1660	3.75(2H, s), 4.69(2H, s), 6.25-6.45(1H, m), 6.55-6.85(2H, m) 7.00-7.40(4H, m)	$C_{14}H_{12}O_3$ -228 Mass 228( $M^+$ ) 210(100)
3	152~155℃	3000(br) 1690 1648	3.82(2H, s), 6.39(1H, d), 6.73(1H, dd) 6.79(1H, d), 7.35-7.55(2H, m) 7.90-8.10(2H, m)	$C_{14}H_{10}O_4$ -242 Mass 242( $M^+$ ) 197(100)
4	74~76℃	3000(br) 1704 1656	2.68(2H, t), 2.92(2H, t), 3.71(2H, s) 6.37(1H, s-like), 6.55-6.85(2H, m) 6.90-7.40(4H, m)	$C_{16}H_{14}O_4$ -270 Mass 270( $M^+$ ) 210(100)
5	吸湿性の結晶	3400 1660	1.70-2.05(2H, m), 2.69(2H, t), 3.68 (2H, t), 3.71(2H, s), 6.37(1H, s-like) 6.60-6.85(2H, m), 6.90-7.35(4H, m)	$C_{16}H_{16}O_3$ - Mass 256( $M^+$ ) 210(100)

表1につづく

6	129~132℃	3000(br) 1694 1662 1638	377(2H, s), 625-660(2H, m) 672(1H, dd), 680(1H, d) 7.10-7.65(4H, m), 7.73(1H, d)	$C_{16}H_{12}O_4=268$ Mass 268( $M^+$ ) 222(100)
7	119~121℃	3000(br) 1708 1646	209(3H, s), 262(2H, t), 289(2H, t) 380(2H, s), 399(6H, s) 6.95-7.30(4H, m)	$C_{19}H_{20}O_6=344$ Mass 344( $M^+$ ) 329(100)
8	油状物質	1647	200(3H, s), 376(2H, s), 390(6H, s) 7.00-7.30(5H, m)	$C_{16}H_{16}O_4=272$ Mass 272( $M^+$ ) 257(100)
9	41~42℃	1644	1.70-2.00(2H, m), 209(3H, s) 2.65(2H, t), 3.55-3.75(2H, m) 3.80(2H, s), 3.99(6H, s), 7.09(4H, s)	$C_{19}H_{22}O_5=330$ Mass 330( $M^+$ ) 315(100)
10	油状物質	1724 1657	1.23(3H, t), 209(3H, s), 2.58(2H, t) 2.90(2H, t), 3.81(2H, s), 4.00(6H, s) 4.12(2H, q), 6.90-7.25(4H, m)	$C_{21}H_{24}O_6=372$ Mass 372( $M^+$ ) 357(100)
11	65~67℃	1648	209(3H, s), 2.25-2.65(4H, m), 2.57 (2H, t), 2.91(2H, t), 3.55-4.95(4H, m) 3.81(2H, s), 3.99(6H, s), 7.12(4H, s)	$C_{23}H_{27}O_5NS=429$ Mass 429( $M^+$ ) 130(100)

## 製剤例1 (カプセル)

(1) 実施例1の化合物	50 mg
(2) 乳糖	59.5 mg
(3) トウモロコシ澱粉	40 mg
(4) 軽質無水ケイ酸	0.5 mg

計150 mg

において常用されるものと確信する。

特許出願人 サントリー株式会社

上記をよく混合して常法によりゼラチンカプセルに充填した。

代理人 弁理士 湯 浅 恭 三

(外5名)

## 製剤例2 (錠剤)

(1) 実施例1の化合物	50 mg
(2) 乳糖	48 mg
(3) トウモロコシ澱粉	50 mg
(4) ポリビニルピロリドン	1.5 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg

計150 mg

上記を常法により混合・打錠して錠剤とした。

## 〔発明の効果〕

本発明化合物は、応用量で脳アノキシアにおける脳保護作用を有するもので、脳内器質性障害および精神機能障害の改善・治療薬として医療分野

第 1 頁の続き

⑨ Int. Cl. 4

識別記号

庁内整理番号

A 61 K 31/215  
 31/54  
 C 07 C 66/00  
 69/95  
 103/22  
 103/76  
 C 07 D 295/18

7419-4H  
 6917-4H  
 8519-4H  
 D-7419-4H  
 6742-4C